

533,835

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
27. Mai 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/043426 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/00**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, US, ZA.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012272

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
4. November 2003 (04.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AU, BR, CA, CN, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, ZA, europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR)

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 52 726.1 13. November 2002 (13.11.2002) DE

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht  
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRUMME, Markus [DE/DE]; Feldkircher Strasse 46, 56567 Neuwied (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).

(54) Title: MULTI-LAYER TRANSMUCOSAL THERAPEUTIC SYSTEM

(54) Bezeichnung: MEHRSCHICHTIGES TRANSMUCOSALES THERAPEUTISCHES SYSTEM

(57) Abstract: The invention relates to a film-type therapeutic system (1) comprising at least two interconnected layers, for the transmucosal administration of active ingredients. Said system comprises a layer (2) which is mucoadhesive in an aqueous environment, and a single-layer or multi-layer rear layer (3). At least one of said layers contains active ingredients, and the cited mucoadhesive layer (2) is capable of swelling in aqueous media, but is insoluble or only slightly soluble.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein filmförmiges, mindestens zwei miteinander verbundene Schichten umfassendes therapeutisches System (1) zur transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen, welches eine in wässriger Umgebung mucoadhäsive Schicht (2) sowie eine ein- oder mehrschichtige Rückschicht (3) aufweist, wobei mindestens eine dieser Schichten wirkstoffhaltig ist, und wobei die genannte mucoadhäsive Schicht (2) in wässrigen Medien quellbar, jedoch unlöslich oder nur schwer löslich ist.

WO 2004/043426 A1

## Mehrschichtiges transmucosales therapeutisches System

Die Erfindung betrifft mehrschichtige filmförmige therapeutische Systeme zur transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen, insbesondere von Arzneistoffen. Diese Systeme sind geeignet, Wirkstoffe schnell und über einen längeren Zeitraum in kontrollierter Weise abzugeben.

Mucoadhäsive Arzneiformen sind im Stand der Technik bekannt, beispielsweise in Form von mucoadhäsiven Tabletten, Disks oder filmförmigen Darreichungsformen. Einige solcher Arzneiformen sind bereits auf dem Markt erhältlich. Mucoadhäsive Arzneiformen werden auf die Schleimhaut appliziert, insbesondere auf die Mundschleimhaut (buccale und/oder gingivale Schleimhaut), wodurch die Abgabe des darin enthaltenen Wirkstoffs und die Resorption über die Schleimhaut ermöglicht wird. Vorteilhaft ist dabei, daß die Wirkstoffe schnell in den Kreislauf gelangen und ein rascher Wirkungseintritt erzielt werden kann. Insbesondere eignen sich solche Arzneiformen zur Verabreichung von solchen Wirkstoffen, die aus dem Gastrointestinaltrakt nur schlecht resorbiert werden, und/oder die eine kurze Plasma-Halbwertszeit aufweisen.

Die bekanntesten mucoadhäsiven Arzneiformen sind Tabletten, die zweischichtig aufgebaut sind und aus einer mucoadhäsiven Schicht und einer retardierenden Rückschicht bestehen (Aftab<sup>®</sup>, Fa. Rottapharm). Es wurden Anstrengungen unternommen, die Funktionsfähigkeit solcher mucoadhäsiver Tabletten zu verbessern, beispielsweise durch Anbringen von Drainage-Kerben, welche den Abtransport von Speichelflüssigkeit von der Applikationsstelle ermöglichen sollen. Solche Tablettensysteme sind zwar funktionsfähig, werden von den Patienten jedoch als unangenehm empfunden, da sie rela-

tiv dick, hart und unflexibel sind und dadurch ein deutliches Fremdkörpergefühl hervorrufen.

Daneben sind mucoadhäsive "Disks" bekannt, die auf der Basis von lipophilen, unlöslichen Polymermatrices und hydrophilen mucoadhäsiven Polymeren und gegebenenfalls Tensiden formuliert werden können. Diese Disks haben üblicherweise eine Dicke von ca. 1 mm und rufen deshalb im Mund eine unangenehme Fremdkörperempfindung hervor.

Aus US 4 713 243 sind ein- oder mehrschichtige mucoadhäsive Filme bekannt, deren mucoadhäsive Schicht aus Hydroxypropylcellulose, einem Ethylenoxid-Homopolymer, einem wasserunlöslichen Polymer (z. B. Ethylcellulose, Propylcellulose, Polyethylen, Polypropylen) und einem Weichmacher besteht. Diese Darreichungsformen werden von den Patienten zwar als etwas angenehmer empfunden, allerdings ist ihre Brauchbarkeit aufgrund der nur kurzen Klebezeit stark eingeschränkt. Die kurze Klebdauer ist dadurch bedingt, daß die verwendeten mucoadhäsiven Polymere leicht wasserlöslich sind, so daß eine nennenswerte Retardierung der Klebung nicht erfolgt. Um zu erreichen, daß die genannten mucoadhäsiven Filme über einen längeren Zeitraum auf der Schleimhaut anhaften, muß der Anteil der wasserunlöslichen Polymerkomponenten (z. B. Ethylcellulose, Propylcellulose) in der Formulierung erhöht werden. Dies hat allerdings zur Folge, daß die so hergestellten mucoadhäsiven Systeme eine größere Dicke aufweisen, und dadurch das Fremdkörpergefühl während der Applikationsdauer verstärkt wird. Zudem bringt die größere Dicke eine Abnahme der Wirkstofffreisetzung mit sich, da die Diffusionswege länger werden und die Diffusionskoeffizienten abnehmen.

Es ist auch vorgeschlagen worden (US 5 719 197), die Kohärenz von mucoadhäsiven Systemen durch Verwendung von Ton als Zuschlagsstoff zu verbessern. Allerdings sind solche

Tone wegen ihrer Eigenschaft, bestimmte Wirkstoffe zu adsorbieren oder durch katalytische Effekte die Wirkstoffstabilität zu beeinträchtigen, als nachteilig anzusehen. Außerdem wird durch diese Zuschlagstoffe das Gewicht und die Dicke des Systems deutlich erhöht.

Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe bestand deshalb darin, mucoadhäsive Darreichungsformen bereitzustellen, welche die genannten Nachteile, insbesondere Hervorrufen eines Fremdkörpergefühls, unzureichende Wirkstofffreisetzung und zu kurze Klebdauer, nicht aufweisen. Des weiteren sollen diese mucoadhäsiven Arzneiformen einerseits einen schnellen Wirkungseintritt und andererseits eine über einen längeren Zeitraum andauernde, kontinuierliche und kontrollierte Wirkstoffabgabe ermöglichen.

Die Aufgabe wird überraschenderweise gelöst durch filmförmige, mindestens zweischichtige transmucosale therapeutische System nach Anspruch 1 und die in den abhängigen Ansprüchen beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen.

Gemäß Anspruch 1 sind die erfindungsgemäßen therapeutischen Systeme, die sich insbesondere zur transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen eignen, aus mindestens zwei miteinander verbundenen Schichten aufgebaut. Mindestens eine der Schichten ist wirkstoffhaltig. Eine der beiden Seiten des erfindungsgemäßen Systems wird durch eine mucoadhäsive Schicht begrenzt, die wahlweise wirkstoffhaltig oder wirkstofffrei ist. Diese mucoadhäsive Schicht befindet sich bei der Applikation in Kontakt mit der resorbierenden Schleimhaut, z. B. Mundschleimhaut. Die mucoadhäsive Schicht des Systems ist mit einer Rückschicht verbunden, welche einschichtig oder mehrschichtig ist und als Wirkstoffreservoir dienen kann. Eine besondere Eigenschaft der mucoadhäsiven Schicht besteht darin, daß diese in wässrigen Medien quellbar, jedoch unlöslich oder nur schwer, d. h. langsam, lös-

lich ist. Durch die Unlöslichkeit oder verminderte Löslichkeit wird die Klebezeit auf der Schleimhaut erhöht und dadurch eine Wirkstofffreisetzung über einen längeren Zeitraum ermöglicht. Da die erfindungsgemäßen Systeme filmförmig sind und vorzugsweise eine Dicke von weniger als 1 mm aufweisen, verursachen sie kein Fremdkörpergefühl und werden von den Patienten nicht als unangenehm empfunden, wodurch die Akzeptanz dieser Arzneiformen verbessert wird.

10 Als "wässrige Medien" werden neben Wasser insbesondere physiologische Flüssigkeiten, insbesondere Speichel, verstanden.

Die mucoadhäsive Schicht besteht im wesentlichen aus einem  
15 Polymergemisch, welches filmbildend, in wässrigen Medien quellbar, jedoch darin nicht oder nur schwer löslich ist. Das Polymergemisch umfaßt mindestens ein hydrophiles, mucoadhäsives Polymer, das in einer Polymermatrix eingebettet oder dispergiert ist. Optional kann die mucoadhäsive  
20 Schicht Wirkstoff(e) oder Zusatzstoffe enthalten.

Das genannte hydrophile Polymer bzw. die hydrophilen Polymere ist/sind bevorzugt aus der Gruppe ausgewählt, die carboxylgruppentragende hydrophile Kleberpolymere, Polyacrylate oder Polyacrylsäurederivate (z. B. Carbopol®-Typen, Fa. B. F. Goodrich) und deren Salze, Carboxymethylcellulose und deren Salze, Poly(methylvinylether-maleinsäureanhydrid) und deren wässrige oder alkoholische Hydrolysate und Salze (z. B. Gantrez®-Typen, wie Gantrez-AN, -S, -ES, -MS; Fa.  
30 ISP) umfaßt.

Die genannte Polymermatrix der mucoadhäsiven Schicht basiert im wesentlichen auf hydrophilen, aber in wässrigen Medien unlöslichen oder langsam löslichen Polymeren. Dieses  
35 Polymer bzw. die Polymere ist/sind vorzugsweise aus der

Gruppe der Polyvinylalkohole und Polyacrylate ausgewählt. Auch andere dem Fachmann bekannte Polymere, welche eine in trockenem Zustand oder in wässriger Umgebung dauerhafte Verankerung der mucoadhäsiven Schicht auf der benachbarten  
5 Rückschicht ermöglichen, können verwendet werden.

Um eine dauerhafte Verbindung zwischen der mucoadhäsiven Schicht und der darüber liegenden Rückschicht (bzw. einer der einzelnen Schichten der Rückschicht, im Falle einer  
10 mehrschichtigen Rückschicht) zu gewährleisten, ist es vorteilhaft, für die Herstellung der Polymermatrix der mucoadhäsiven Schicht solche Basispolymere auszuwählen, die mit den für die Herstellung der Rückschicht verwendeten Polyme-  
re identisch sind oder zumindest chemisch verwandt sind.

15 Allgemein wird bevorzugt, daß benachbarte Schichten des filmförmigen Systems ein oder mehrere identische oder chemisch verwandte Basispolymere enthalten, welche vorzugsweise aus der Gruppe der Polyacrylate ausgewählt sind. Auf diese Weise kann sichergestellt werden, daß die mucoad-  
20 häsive Schicht auch in wässriger Umgebung (Mundhöhle) während des Applikationszeitraums mit der Rückschicht dauerhaft verbunden bleibt.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden die Polymere  
25 der mucoadhäsiven Schicht mittels physikalischer oder/und chemischer Methoden vernetzt. Durch die Vernetzung kann der Grad der Löslichkeit reduziert werden, ohne daß die Hydrophilie beeinträchtigt wird. Auf diese Weise kann die Klebe-  
dauer des Systems auf der Schleimhaut zusätzlich und beson-  
30 ders vorteilhaft verbessert werden. Geeignete Vernetzungsreagenzien und -verfahren sind dem Fachmann bekannt (z. B. Verwendung von Aluminiumacetylacetonat oder Titanylacetylacetonat als vernetzendes Agens).

Die mucoadhäsive Schicht kann zur Modulation der Klebeeigenschaften geeignete Zusatzstoffe enthalten, welche dem Fachmann bekannt sind.

- 5 Die Rückschicht oder (im Falle einer mehrschichtigen Rückschicht) die einzelnen Schichten der Rückschicht wird / werden vorzugsweise auf der Basis von Polyacrylaten hergestellt, insbesondere auf der Basis von neutralisierten Polymethylmethacrylaten (z. B. Eudragit® E 100, Eudragit® NE  
10 30 D, Plastoid® B; Röhm Pharma). Besonders bevorzugt sind dabei Polyacrylate, welche in wässrigen Medien - weitgehend pH-unabhängig - quellbar, jedoch nicht löslich sind. Die Rückschicht oder mindestens eine der die Rückschicht bildenden Schichten kann optional einen oder mehrere Hilfs-  
15 stoffe enthalten, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der Weichmacher, Penetrations-Enhancer, Lösungsvermittler, Farbstoffe, Pigmente und Matrixbildner. Hierfür geeignete Stoffe sind dem Fachmann bekannt.
- 20 Als Weichmacher kommen beispielsweise solche aus der Gruppe der Kohlenwasserstoffe, Alkohole (insbesondere höhere Alkohole wie Dodecanol, Undecanol, Octanol), mehrwertige Alkohole, Polyethylenglykole, Triglyceride, Carbonsäuren, Derivate von Carbonsäuren, Ether, Ester (z. B. Diethylphthalat,  
25 n-Butyladipat, Citronensäure-Ester) und Amine in Betracht.

- Als Resorptions- oder Permeationsbeschleuniger (Enhancer) eignen sich insbesondere Stoffe, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die folgende Stoffe bzw. Stoffklassen umfaßt:  
30 gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren, Fettsäure-Ester, insbesondere Ester mit Methanol, Ethanol oder Isopropanol (z. B. Ölsäureethylester, Ölsäuremethylester, Laurinsäuremethylester, Laurinsäureethylester, Adipinsäuremethylester, Adipinsäureethylester), geradkettige oder verzweigte Fett-  
35 alkohole bzw. deren Ester, insbesondere Ester mit Essigsäu-

re oder Milchsäure (z. B. Ethyloleat, Ethyllaurat, Ethylpalmitat, Ethyllactat, Propyllactat, Propylpalmitat, Propyllaurat, Propyloleat), mehrwertige aliphatische Alkohole oder Polyethylenglykole, Sorbitanfettsäureester und deren durch Ethoxylierung erhältlichen Derivate, Fettalkohol-ethoxylate, Polyoxyethylenfettsäureester; Laurinsäure-diethanolamid, Ölsäurediethanolamid, Kokosfettsäurediethanolamid, D-alpha-Tocopherol, Laurinsäurehexylester, 2-Octyldodecanol, Dexpanthenol, Isopropylidenglycerol, Transcutol (= Diethylenglycol-monoethylether), DEET (= N,N-Diethyl-m-Toluolamid), Solketal, Ethanol, 1,2-Propandiol oder andere kurzkettige Alkohole (d. h. Alkohole mit bis zu 6 C-Atomen), sowie Menthol und andere ätherische Öle oder Bestandteile ätherischer Öle. Um den Wirkstoff-Flux zu optimieren, können auch Kombinationen zweier oder mehrerer Enhancer eingesetzt werden.

Der gesamte Mengenanteil von Weichmachern und permeationsverbessernden Substanzen kann bis ca. 10 Gew.-% betragen, bezogen auf die filmförmige Arzneiform. Besonders bevorzugt ist ein Gehalt von weniger als 5 Gew.-%, insbesondere von weniger als 1 Gew.-%.

Als Beispiele für Lösungsvermittler seien mehrwertige Alkohole wie 1,2-Propandiol, Butandiole, Glycerin, Polyethylenglycol 400, Tetrahydrofurfurylalkohol, Diethylenglycolmonoethylether, Diethyltoluamid und Monoisopropylidenglycerin genannt. Der Anteil des/der Lösungsvermittlers, bezogen auf eine Arzneiform, kann zwischen 0,1 und 10 Gew.-% betragen, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%.

Als Pigmente kommen insbesondere Talkum, Titandioxid, Eisenoxide oder plättchenförmige Pigmente in Betracht. Der Pigmentanteil kann bis zu 80, vorzugsweise bis zu 70 Gew.-% betragen, bezogen auf den Polymer-Anteil in der jeweiligen Schicht.



Die erfindungsgemäßen filmförmigen mucoadhäsiven Systeme sind im einfachsten Fall aus zwei Schichten aufgebaut, einer mucoadhäsiven Schicht und einer damit verbundenen Rückschicht, die als Wirkstoffreservoir dienen kann (Fig. 1). Zusätzlich kann auch die mucoadhäsive Schicht wirkstoffhaltig sein und vorzugsweise denselben Wirkstoff enthalten, der auch in der Rückschicht enthalten ist. Die Wirkstoffabgabe aus dem System an die Schleimhaut erfolgt durch Diffusion aus den Schichten des Systems.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Rückschicht durch geeignete Zuschlagstoffe derart modifiziert ist, daß die Permeation von Wasser und die Diffusion von Wirkstoff in dieser Schicht herabgesetzt oder blockiert ist, relativ zu der Diffusion und Permeation in der mucoadhäsiven Schicht.

In weiteren Ausführungsformen der Erfindung ist vorgesehen, daß die Systeme als Multilayer gestaltet sind und vorzugsweise bis zu 6 einzelne Schichten umfassen, wobei eine Schichten-Anzahl von 2 bis 4 besonders bevorzugt ist. Jeweils eine der Oberflächen des Systems wird dabei von einer mucoadhäsiven Schicht gebildet. Vorzugsweise enthalten sämtliche Schichten denselben Wirkstoff, in gleichen oder unterschiedlichen Konzentrationen.

Der mehrschichtige Aufbau ermöglicht die Herstellung von erfindungsgemäßen Systemen, welche direkt nach der Applikation eine initiale Burst-Dosis freisetzen und nachfolgend mit verringerter Abgaberate eine Erhaltungsdosis über einen längeren Zeitraum (mehrere Stunden, vorzugsweise 0,5 bis 24 h) freisetzen.

Besonders vorteilhaft sind Ausführungsformen, bei denen die Rückschicht aus zwei oder mehreren übereinander geschichte-

ten und miteinander verbundenen Einzelschichten aufgebaut ist. Auf diese Weise kann die im System enthaltene Wirkstoffdosis erhöht werden. Zudem können die einzelnen Schichten Zuschlagstoffe enthalten, durch welche die Löslichkeit und der Diffusionskoeffizient des Wirkstoffs in der jeweiligen Schicht modifiziert wird. Dadurch erhält man ein Multilayer mit einem definierten Konzentrationsgradienten. Diese Ausführungsform ist besonders vorteilhaft. Die Ausbildung eines Konzentrationsgradienten kann zusätzlich dadurch unterstützt werden, daß der Wirkstoff in den einzelnen Schichten in auf- bzw. absteigenden Mengen oder Konzentrationen enthalten ist.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Rückschicht oder diejenige äußere Schicht, welche sich auf der der mucoadhäsiven Oberfläche gegenüberliegenden Seite des Systems befindet und dort die äußere Oberfläche bildet, durch geeignete Zuschlagstoffe derart modifiziert ist, daß die Permeation von Wasser und die Diffusion von Wirkstoff in dieser Schicht herabgesetzt oder blockiert ist, relativ zu der Diffusion und Permeation in der mucoadhäsiven Schicht oder in den anderen Schichten der Rückschicht.

Auf diese Weise wird ein transmucosales System erhalten, das einen mindestens dreischichtigen Aufbau aufweist, mit einer mucoadhäsiven Schicht, mindestens einer damit verbundenen mittleren Reservoir-Schicht, und einer damit verbundenen äußeren Schicht oder Grenzschicht (Fig. 2). In der letztgenannten Schicht ist die Wirkstoffdiffusion - relativ zu der/den mittleren Schicht(en) - vermindert oder sogar vollständig blockiert.

Die Modifizierung der Diffusions- und Permeationseigenschaften kann insbesondere durch Variation des Pigmentanteils oder/und durch Beimischung geeigneter diffusionsver-

zögernder polymerer (z. B. Ethylcellulose, Propylcellulose) oder nicht-polymerer Hilfsstoffe bewirkt werden. Auf diese Weise können die Diffusionseigenschaften der Rückschicht bzw. der äußersten Schicht der Rückschicht zwischen zwei  
5 Extremen eingestellt werden, nämlich zwischen vollständiger Diffusionsblockade einerseits und praktisch ungehinderter oder unmodifizierter Wirkstoffdiffusion aus der Matrix andererseits. Somit können wahlweise Systeme hergestellt werden, die den/die Wirkstoff(e) einseitig freisetzen (d. h.  
10 nur auf der mucoadhäsiven Seite) oder zweiseitig freisetzen (d. h. auf der mucoadhäsiven Seite und auf der ihr gegenüberliegenden Seite des Systems).

Zumindest die mittlere(n) Schicht(en) des Systems ist/sind  
15 wirkstoffhaltig; vorzugsweise enthält auch die genannte äußere Grenzschicht denselben Wirkstoff bzw. dieselben Wirkstoffe. Ebenso kann auch die mucoadhäsive Schicht wirkstoffhaltig sein.

20 Durch den vorstehend beschriebenen, mindestens dreischichtigen Aufbau mit der genannten äußeren Schicht erhält man ein System, bei dem die Wirkstoffabgabe durch eine Kombination einer matrixgesteuerten Diffusionskontrolle und einer membrangesteuerten Freisetzung gesteuert wird.

25 Generell würde ein solches System, welches auf einer gemischten Steuerung (Kombination von Matrix- und Membransteuerung) beruht, den Wirkstoff in einer Art Sättigungsfunktion freisetzen, d. h. die Abgaberate des Systems würde mit zunehmender Ausnutzung des Systems immer weiter abnehmen.  
30 Durch geeignete Formulierung, insbesondere durch geeignete Wahl des/der Matrix-Polymere (Erhöhung des Anteils hydrophiler funktioneller Gruppen) oder durch Zusatz geeigneter hydrophiler, wasserbindender Zusatzstoffe (insbesondere Polyalkohole oder polymere Tenside mit hohem HLB-Wert,  
35 vorzugsweise  $HLB \geq 10$ , insbesondere  $HLB \geq 15$ ), kann mit zu-

nehmender Verweildauer des Systems im feuchten Medium (d. h. an der Applikationsstelle in der Mundhöhle) der Grad der Wasseraufnahme oder der Grad der Quellung der Reservoir-Matrix beeinflußt und erhöht werden.

5

Mittels der beschriebenen Maßnahme kann der Diffusionskoeffizient in der Reservoirschicht durch zunehmende Quellung oder durch Zunahme des Hydratisierungsgrades erhöht werden. Dies ermöglicht es, die durch die Abnahme des Konzentrationsgradienten verursachte Abnahme der Freisetzungsrates durch eine zunehmende Quellung und Hydratisierung der Wirkstoffmatrix derart zu kompensieren, daß dadurch eine im wesentlichen lineare Freisetzung resultiert, verbunden mit einer hohen Ausnutzung des Systems.

15

Diese Eigenschaften der erfindungsgemäßen Systeme sind insbesondere im Hinblick auf eine längerdauernde Applikation des Systems, beispielsweise über einen Zeitraum von mehreren Stunden (z. B. 2 bis 24 h), von Bedeutung. Dies gilt insbesondere dann, wenn die zu verabreichenden Stoffe ein entsprechend enges therapeutisches Fenster aufweisen.

20

Mindestens eine der Schichten der erfindungsgemäßen filmförmigen Systeme enthält einen Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination. Die Polymere der einzelnen Schichten bilden eine Polymermatrix, die als Wirkstoffreservoir dienen kann. In dieser Polymermatrix ist/sind jeweils der/die Wirkstoff(e) in gelöster, suspendierter oder emulgierter Form enthalten, bevorzugt "gelöst" im Sinne einer "festen Lösung". Als Wirkstoffe kommen insbesondere Arzneistoffe in Betracht, besonders bevorzugt hochwirksame Arzneistoffe, z. B. aus folgenden Gruppen: auf das Nervensystem wirkende Stoffe, Psychopharmaka, Sedativa, Narkotika, Hormone, insulinartige Wirkstoffe, Analgetika, Antikonvulsiva, Antiparkinsonmittel, auf das kardiovaskuläre System wirkende Arzneistoffe, Antiinfektiva, Wirkstoffe zur Behandlung von

30

35

Stoffwechselstörungen (z. B. Lipidsenker), auf das Muskelsystem wirkende Stoffe, und andere.

Die erfindungsgemäßen Systeme eignen sich vor allem für die Verabfolgung solcher Arzneistoffe, die einer schnellen Metabolisierung unterliegen oder/und die auf gastrointestinalem Wege nur ungenügend resorbiert werden.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Beispielen und Zeichnungen näher erläutert.

Fig. 1 und Fig. 2 zeigen in schematischer Schnittdarstellung den Schichtaufbau zweier beispielhafter erfindungsgemäßer mucoadhäsiver Systeme (1).

Fig. 1 zeigt ein System (1) mit einem zweischichtigen Aufbau, umfassend eine mucoadhäsive Schicht oder Kleberschicht (2) und eine damit verbundene Rückschicht oder Reservoirschicht (3). Die mucoadhäsive Schicht (2) des abgebildeten Systems (1) befindet sich in klebendem Kontakt mit einer Schleimhaut (4); Zustand während der Applikation.

Fig. 2 zeigt ein System (1) mit einem dreischichtigen Aufbau, umfassend eine mucoadhäsive Schicht (2) und eine Rückschicht (3), die aus zwei einzelnen Reservoir-Schichten (3a, 3b) besteht, einer mittleren Schicht (3a) und einer äußeren Schicht oder Grenzschicht (3b). Die das System nach außen abschließende Reservoir-Schicht (3b) ist vorzugsweise diffusionskontrolliert gestaltet.

### Beispiel

Herstellung eines dreischichtigen Systems (wie in Fig. 2)

Ein Wirkstoff wird in einem neutralen Polyacrylat (z. B. Eudragit® NE 30 D; Fa. Röhm) entweder direkt gelöst, oder unter Verwendung eines geeigneten, dem Fachmann bekannten

Lösungsmittel, erforderlichenfalls unter Verwendung eines Lösungsvermittlers oder Solubilisators. Die Wahl der geeigneten Methode hängt von der Löslichkeit bzw. den Lösungseigenschaften des verwendeten Wirkstoffs ab.

- 5 Ferner wird der wirkstoffhaltigen Polymerlösung ein geeignetes Pigment zugesetzt, z. B. Talkum,  $\text{TiO}_2$ , Eisenoxide oder plättchenförmige Pigmente, und eine homogene Flüssigkeit hergestellt. Der Pigmentanteil ist relativ hoch und liegt bei ca. 60 Gew.-%, bezogen auf den Polymer-Anteil.
- 10 Anschließend wird die Viskosität der Flüssigkeit so eingestellt, daß sie für die nachfolgenden Verarbeitungsmethoden geeignet ist. Die Flüssigkeit wird vorzugsweise mittels eines Gießverfahrens oder Sprühverfahrens auf eine inerte Unterlage aufgetragen und einer anschließenden Trocknung unterworfen, woraus ein dünner Film resultiert. Die verwendete inerte Unterlage muß so beschaffen sein, daß der Film nach der Trocknung an ihr haften bleibt, jedoch ohne Zerstörung von der Unterlage abgelöst werden kann.
- 15
- 20 Auf dieselbe Weise wie vorstehend beschrieben wird eine zweite Flüssigkeit hergestellt, die sich von der ersten Formulierung nur durch das Fehlen des Pigments oder durch einen niedrigeren Pigmentanteil unterscheidet. Dadurch ist der Wirkstoff-Anteil relativ zum Gesamt-Feststoffanteil erhöht, im Vergleich zu der zuerst hergestellten Flüssigkeit.
- 25 Die zweite Flüssigkeit wird wiederum mittels eines Sprüh- oder Gießverfahrens auf die zuerst hergestellte Schicht beschichtet und nachfolgend getrocknet, so daß ein Zweischichtlaminat mit zwei Reservoir-Schichten erhalten wird.
- 30
- Zur Erzeugung der mucoadhäsiven Schicht wird eine wässrige Lösung von hochhydrolysiertem Polyvinylalkohol (z. B. Mowiol 28-99, Fa. Clariant) geeigneter Konzentration (z. B. 10 Gew.-%; wahlweise 0,5 bis 60 Gew.-%) hergestellt und darin
- 35 ein Kleberpolymer (z. B. Gantrez S 95, Fa. ISP) in einem

geeigneten Anteil gelöst. Der Anteil des Kleberpolymers entspricht in diesem Beispiel dem Polyvinylalkohol-Anteil (d. h. Mischungsverhältnis 1:1; Gewichtsanteile). Es können aber auch andere Mischungsverhältnisse verwendet werden, z. B. im Bereich von 50:1 bis 1:50, bezogen auf Kleberanteil : Polyvinylalkohol-Anteil).

Die erhaltene, homogene Lösung wird wiederum mit einem geeigneten Auftragsverfahren auf das zuvor hergestellte Zweischicht-Laminat beschichtet und anschließend getrocknet.

Dadurch erhält man ein - je nach Auftragsgewicht - ca. 50 bis 250 µm dickes Dreischichtlaminat. Die Oberseite dieses Laminats ist im feuchten Zustand gut klebrig und hat muco-adhäsive Eigenschaften. Das Laminat hat eine insgesamt sehr gute Flexibilität und bleibt nach der Applikation auf eine Schleimhaut über mehrere Stunden dort haften.

Die erfindungsgemäßen transmucosalen Systeme eignen sich in vorteilhafter Weise zur Verabreichung von Wirkstoffen, insbesondere Arzneistoffen, zur therapeutischen oder prophylaktischen Behandlung in der Human- oder Tiermedizin.

### Ansprüche

1.    Filmförmiges, mindestens zwei miteinander verbundene  
5    Schichten umfassendes therapeutisches System (1) zur trans-  
mucosalen Verabreichung von Wirkstoffen, welches eine in  
wässriger Umgebung mucoadhäsive Schicht (2) sowie eine ein-  
oder mehrschichtige Rückschicht (3) aufweist, wobei mindes-  
tens eine dieser Schichten wirkstoffhaltig ist, und wobei  
10    die genannte mucoadhäsive Schicht (2) in wässrigen Medien  
quellbar, jedoch unlöslich oder nur schwer löslich ist.
2.    Filmförmiges therapeutisches System nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß die mucoadhäsive Schicht (2) im  
15    wesentlichen aus einem Polymergemisch besteht, welches  
filmbildend, in wässrigen Medien quellbar, jedoch darin  
nicht oder nur schwer löslich ist, und welches mindestens  
ein hydrophiles, mucoadhäsives Polymer umfaßt, das in einer  
Polymermatrix eingebettet oder dispergiert ist.
- 20    3.    Filmförmiges therapeutisches System nach Anspruch 2,  
dadurch gekennzeichnet, daß das/die genannte(n) mucoadhäsi-  
ve(n) Polymer(e) aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die  
carboxylgruppentragende hydrophile Kleberpolymere, Poly-  
25    acrylate und deren Salze, Carboxymethylcellulose und deren  
Salze, Poly(methylvinylether-maleinsäureanhydrid) und deren  
wässrige oder alkoholische Hydrolysate und Salze umfaßt.
- 30    4.    Filmförmiges therapeutisches System nach Anspruch 2  
oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die genannte Polymer-  
matrix im wesentlichen aus einem oder mehreren Polymeren  
aufgebaut ist, das/die aus der Gruppe der Polyvinylalkohole  
und Polyacrylate ausgewählt ist/sind.



5.     Filmförmiges therapeutisches System nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymermatrix der mucoadhäsiven Schicht mittels physikalischer oder chemischer Methoden vernetzt worden ist.

5

6.     Filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückschicht (3) oder - im Falle einer mehrschichtigen Rückschicht - die einzelnen Schichten (3a, 3b) der Rückschicht auf der Basis von Polyacrylaten hergestellt ist/sind, vorzugsweise auf der Basis von neutralisierten Polymethylmethacrylaten.

10

7.     Filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückschicht, oder mindestens eine der einzelnen Schichten der Rückschicht, einen oder mehrere Hilfsstoffe enthält, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der Weichmacher, Penetrations-Enhancer, Lösungsvermittler, Farbstoffe, Pigmente und Matrixbildner.

15

20

8.     Filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß benachbarte Schichten ein oder mehrere identische oder chemisch verwandte Basispolymere enthalten, vorzugsweise aus der Gruppe der Polyacrylate.

25

9.     Filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es aus 2 bis 6 Schichten aufgebaut ist, vorzugsweise aus 2 bis 4 Schichten.

30

10.    Filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückschicht oder diejenige äußere Schicht, welche der mucoadhäsiven Seite gegenüberliegt, eine Grenzschicht bildet,

35

in der die Permeation von Wasser und die Diffusion von Wirkstoff herabgesetzt ist, relativ zu der/den übrigen Schicht(en) des Systems:

- 5 11. Filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens dreischichtig aufgebaut ist und eine mucoadhäsive Schicht (2), mindestens eine mittlere Reservoir-Schicht (3a) und eine äußere Rückschicht (3b) umfaßt, wobei die
- 10 letztgenannte Schicht eine Grenzschicht bildet, in der die Permeation von Wasser und die Diffusion von Wirkstoff herabgesetzt ist, relativ zu der/den übrigen Schicht(en) des Systems.
- 15 12. Filmförmiges therapeutisches System nach Anspruch 11 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß die genannte Grenzschicht Zuschlagstoffe enthält, welche die Diffusion des Wirkstoffs herabsetzen oder blockieren, insbesondere Zuschlagstoffe aus der Gruppe der Pigmente und der diffusionsverzögernden Polymere.
- 20 13. Filmförmiges therapeutisches System nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Reservoirschicht(en) einen oder mehrere Zusatzstoffe enthält/
- 25 enthalten, welche die Quellfähigkeit und Hydratisierung der Reservoir-Matrix erhöhen, wobei diese Zusatzstoffe vorzugsweise aus der Gruppe der hydrophilen, wasserbindenden Stoffe ausgewählt sind, wobei Polyalkohole und polymere Tenside mit einem HLB-Wert  $\geq 10$  besonders bevorzugt werden.
- 30 14. Filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Wirkstoff(e) in gelöster, suspendierter oder emulgierter Form vorliegen.

15. Filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehrere Schichten denselben Wirkstoff enthalten, vorzugsweise in unterschiedlichen Konzentrationen unter Ausbildung eines Konzentrationsgradienten.

16. Filmförmiges therapeutisches System nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Schichten Zuschlagstoffe enthalten, durch welche die Löslichkeit und der Diffusionskoeffizient des Wirkstoffs in der jeweiligen Schicht modifiziert wird.

17. Verfahren zur medikamentösen Therapie oder Prophylaxe, bei dem ein wirkstoffhaltiges filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche auf die Mundschleimhaut appliziert wird und dort für einen Zeitraum von bis zu 24 h belassen wird, vorzugsweise für einen Zeitraum von bis zu 6 h.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Wirkstoffe mit einer initialen Burst-Dosis und nachfolgend mit einer Erhaltungsdosis abgegeben wird/werden, wobei die Wirkstoffabgabe vorzugsweise über einen Zeitraum von 0,5 h bis 24 h erfolgt.

FIG. 1

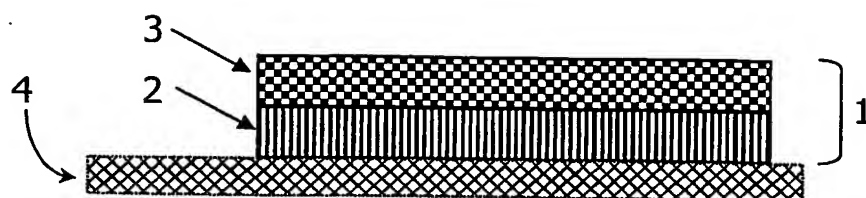
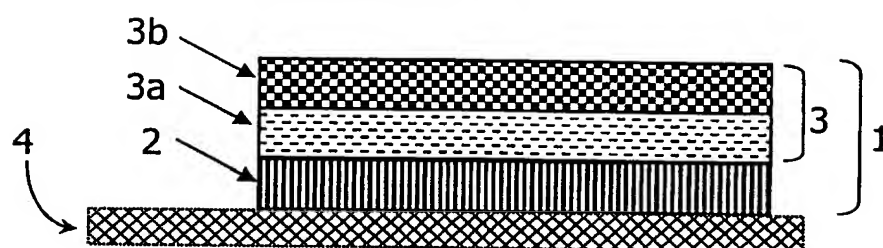


FIG. 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/12272

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 55312 A (VIROTEX CORP) 4 November 1999 (1999-11-04) page 5, line 5 -page 6, line 19 page 9, line 12-25 page 10, line 2-4	1-14, 17, 18
Y	page 13, line 7-16	5
Y	page 18, line 21 -page 19, line 17	11-13, 15, 16
X	--- US 2002/142036 A1 (RUPPRECHT HERBERT ET AL) 3 October 2002 (2002-10-03) paragraph '0008! - paragraph '0026! examples 1-4	1-4, 6-18
Y	paragraph '0047!	5
Y	paragraph '0025! - paragraph '0026! --- -/--	15, 16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2004

Date of mailing of the international search report

06/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Vermeulen, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Publication No

PCT/EP 03/12272

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 4 876 092 A (MIZOBUCHI TADAFUMI ET AL) 24 October 1989 (1989-10-24)  column 1, line 5-17 column 2, line 63 -column 3, line 6 column 3, line 11-18 figures 1,2; examples 1-9 ---	1-10,14, 17,18 11-13
X Y	US 4 855 142 A (FANKHAUSER PETER ET AL) 8 August 1989 (1989-08-08)  column 2, line 5-32 column 4, line 62 -column 5, line 22 example 5 ---	1-4, 7-10,14, 16-18 11-13
X	US 4 772 470 A (HORIUCHI TETUO ET AL) 20 September 1988 (1988-09-20)  column 2, line 50 -column 3, line 2 column 5, line 3-8 column 8, line 18-44 ---	1-4, 6-10, 14-18
X	EP 0 275 550 A (TEIKOKU SEIYAKU KK) 27 July 1988 (1988-07-27)  page 2, line 47-51 page 3, line 30 -page 4, line 3 ---	1-4, 6-10,14, 17,18
X	US 4 615 697 A (ROBINSON JOSEPH R) 7 October 1986 (1986-10-07) column 8, line 34-56 figures 3,7 ---	1-5
X	CUI ZHENGRONG ET AL: "Bilayer films for mucosal (genetic) immunization via the buccal route in rabbits" PHARMACEUTICAL RESEARCH (NEW YORK), vol. 19, no. 7, July 2002 (2002-07), pages 947-953, XP009028363 ISSN: 0724-8741 page 948 page 949, column 2 page 951, column 2 -page 952, column 1 --- -/--	1-5,9, 10,14, 16-18

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12272

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>SOLOMONIDOU D ET AL: "Effect of carbomer concentration and degree of neutralization on the mucoadhesive properties of polymer films"</p> <p>JOURNAL OF BIOMATERIALS SCIENCE POLYMER EDITION,</p> <p>vol. 12, no. 11, 2001, pages 1191-1205,</p> <p>XP009028488</p> <p>ISSN: 0920-5063</p> <p>page 1192, last paragraph -page 1194, paragraph 3</p> <p>-----</p>	<p>1-5,7,9,</p> <p>10</p>

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/EP 03/12272**

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
**see additional sheet PCT/ISA/210**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



**Box I.1**

Although claims 17 and 18 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

PCT Rule 39.1(iv) – methods for treatment of the human or animal body by therapy.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP 03/12272

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9955312	A	04-11-1999	AU 746339 B2 18-04-2002
			AU 3967899 A 16-11-1999
			CA 2329128 A1 04-11-1999
			EP 1079813 A2 07-03-2001
			JP 2002512950 T 08-05-2002
			WO 9955312 A2 04-11-1999
US 2002142036	A1	03-10-2002	DE 19932603 A1 25-01-2001
			AU 769629 B2 29-01-2004
			AU 6151700 A 30-01-2001
			CA 2378768 A1 18-01-2001
			WO 0103917 A2 18-01-2001
			EP 1194133 A2 10-04-2002
			HU 0201788 A2 28-11-2002
			JP 2003504236 T 04-02-2003
			NZ 516955 A 26-09-2003
US 4876092	A	24-10-1989	JP 2000248 C 08-12-1995
			JP 7029915 B 05-04-1995
			JP 62178513 A 05-08-1987
US 4855142	A	08-08-1989	AU 1235088 A 01-09-1988
			DK 100488 A 28-08-1988
			EP 0283434 A2 21-09-1988
			JP 63227522 A 21-09-1988
			PT 86828 A , B 01-03-1988
US 4772470	A	20-09-1988	JP 1499619 C 29-05-1989
			JP 61249472 A 06-11-1986
			JP 63045829 B 12-09-1988
			JP 1499620 C 29-05-1989
			JP 61249473 A 06-11-1986
			JP 63045830 B 12-09-1988
			DE 3681754 D1 07-11-1991
			EP 0200508 A2 05-11-1986
EP 0275550	A	27-07-1988	CA 1327314 C 01-03-1994
			JP 2019709 C 19-02-1996
			JP 7044940 B 17-05-1995
			JP 63160649 A 04-07-1988
			EP 0275550 A1 27-07-1988
			US 4900554 A 13-02-1990
			DE 3785571 D1 27-05-1993
			DE 3785571 T2 12-08-1993
US 4615697	A	07-10-1986	CA 1260832 A1 26-09-1989
			US 4983392 A 08-01-1991
			US 5225196 A 06-07-1993
			AT 82667 T 15-12-1992
			AT 151286 T 15-04-1997
			AU 565354 B2 10-09-1987
			AU 3618484 A 03-06-1985
			DE 3485995 D1 07-01-1993
			DE 3485995 T2 09-06-1993
			DE 3486448 D1 15-05-1997
			DE 3486448 T2 09-10-1997
			EP 0163696 A1 11-12-1985
			EP 0501523 A1 02-09-1992

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP 03/12272

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4615697	A	HK 121497 A	12-09-1997
		JP 8030004 B	27-03-1996
		JP 61500612 T	03-04-1986
		WO 8502092 A1	23-05-1985
		US 4795436 A	03-01-1989
<hr/>			

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 7 A61K9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RESEARCHIERTE GEBIETE**

 Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 55312 A (VIROTEX CORP) 4. November 1999 (1999-11-04) Seite 5, Zeile 5 -Seite 6, Zeile 19 Seite 9, Zeile 12-25 Seite 10, Zeile 2-4	1-14, 17, 18
Y	Seite 13, Zeile 7-16	5
Y	Seite 18, Zeile 21 -Seite 19, Zeile 17	11-13, 15, 16
	---	
X	US 2002/142036 A1 (RUPPRECHT HERBERT ET AL) 3. Oktober 2002 (2002-10-03) Absatz '0008! - Absatz '0026! Beispiele 1-4	1-4, 6-18
Y	Absatz '0047!	5
Y	Absatz '0025! - Absatz '0026!	15, 16
	---	
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. März 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/04/2004

 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Vermeulen, S

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X Y	US 4 876 092 A (MIZOBUCHI TADAFUMI ET AL) 24. Oktober 1989 (1989-10-24)  Spalte 1, Zeile 5-17 Spalte 2, Zeile 63 -Spalte 3, Zeile 6 Spalte 3, Zeile 11-18 Abbildungen 1,2; Beispiele 1-9 ---	1-10,14, 17,18 11-13
X Y	US 4 855 142 A (FANKHAUSER PETER ET AL) 8. August 1989 (1989-08-08)  Spalte 2, Zeile 5-32 Spalte 4, Zeile 62 -Spalte 5, Zeile 22 Beispiel 5 ---	1-4, 7-10,14, 16-18 11-13
X	US 4 772 470 A (HORIUCHI TETUO ET AL) 20. September 1988 (1988-09-20)  Spalte 2, Zeile 50 -Spalte 3, Zeile 2 Spalte 5, Zeile 3-8 Spalte 8, Zeile 18-44 ---	1-4, 6-10, 14-18
X	EP 0 275 550 A (TEIKOKU SEIYAKU KK) 27. Juli 1988 (1988-07-27)  Seite 2, Zeile 47-51 Seite 3, Zeile 30 -Seite 4, Zeile 3 ---	1-4, 6-10,14, 17,18
X	US 4 615 697 A (ROBINSON JOSEPH R) 7. Oktober 1986 (1986-10-07) Spalte 8, Zeile 34-56 Abbildungen 3,7 ---	1-5
X	CUI ZHENGRONG ET AL: "Bilayer films for mucosal (genetic) immunization via the buccal route in rabbits" PHARMACEUTICAL RESEARCH (NEW YORK), Bd. 19, Nr. 7, Juli 2002 (2002-07), Seiten 947-953, XP009028363 ISSN: 0724-8741 Seite 948 Seite 949, Spalte 2 Seite 951, Spalte 2 -Seite 952, Spalte 1 ---	1-5,9, 10,14, 16-18
	---	

-/--

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>SOLOMONIDOU D ET AL: "Effect of carbomer concentration and degree of neutralization on the mucoadhesive properties of polymer films"</p> <p>JOURNAL OF BIOMATERIALS SCIENCE POLYMER EDITION, Bd. 12, Nr. 11, 2001, Seiten 1191-1205, XP009028488 ISSN: 0920-5063 Seite 1192, letzter Absatz -Seite 1194, Absatz 3</p> <p>-----</p>	1-5,7,9, 10

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/12272

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210**
2. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 17 und 18 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

-----

Fortsetzung von Feld I.1

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu einer Patentfamilie gehören

Internat. Kl. Zeichen

PCT/EP 03/12272

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9955312	A	04-11-1999	AU 746339 B2 18-04-2002
		AU 3967899 A 16-11-1999	
		CA 2329128 A1 04-11-1999	
		EP 1079813 A2 07-03-2001	
		JP 2002512950 T 08-05-2002	
		WO 9955312 A2 04-11-1999	
US 2002142036	A1	03-10-2002	DE 19932603 A1 25-01-2001
		AU 769629 B2 29-01-2004	
		AU 6151700 A 30-01-2001	
		CA 2378768 A1 18-01-2001	
		WO 0103917 A2 18-01-2001	
		EP 1194133 A2 10-04-2002	
		HU 0201788 A2 28-11-2002	
		JP 2003504236 T 04-02-2003	
		NZ 516955 A 26-09-2003	
US 4876092	A	24-10-1989	JP 2000248 C 08-12-1995
		JP 7029915 B 05-04-1995	
		JP 62178513 A 05-08-1987	
US 4855142	A	08-08-1989	AU 1235088 A 01-09-1988
		DK 100488 A 28-08-1988	
		EP 0283434 A2 21-09-1988	
		JP 63227522 A 21-09-1988	
		PT 86828 A ,B 01-03-1988	
US 4772470	A	20-09-1988	JP 1499619 C 29-05-1989
		JP 61249472 A 06-11-1986	
		JP 63045829 B 12-09-1988	
		JP 1499620 C 29-05-1989	
		JP 61249473 A 06-11-1986	
		JP 63045830 B 12-09-1988	
		DE 3681754 D1 07-11-1991	
		EP 0200508 A2 05-11-1986	
EP 0275550	A	27-07-1988	CA 1327314 C 01-03-1994
		JP 2019709 C 19-02-1996	
		JP 7044940 B 17-05-1995	
		JP 63160649 A 04-07-1988	
		EP 0275550 A1 27-07-1988	
		US 4900554 A 13-02-1990	
		DE 3785571 D1 27-05-1993	
		DE 3785571 T2 12-08-1993	
US 4615697	A	07-10-1986	CA 1260832 A1 26-09-1989
		US 4983392 A 08-01-1991	
		US 5225196 A 06-07-1993	
		AT 82667 T 15-12-1992	
		AT 151286 T 15-04-1997	
		AU 565354 B2 10-09-1987	
		AU 3618484 A 03-06-1985	
		DE 3485995 D1 07-01-1993	
		DE 3485995 T2 09-06-1993	
		DE 3486448 D1 15-05-1997	
		DE 3486448 T2 09-10-1997	
		EP 0163696 A1 11-12-1985	
		EP 0501523 A1 02-09-1992	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu dieser Patentfamilie gehören

Internationales Patentamt in Zeichen

PCT/EP 03/12272

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4615697 A		HK 121497 A	12-09-1997
		JP 8030004 B	27-03-1996
		JP 61500612 T	03-04-1986
		WO 8502092 A1	23-05-1985
		US 4795436 A	03-01-1989
<hr/>			